

알레르겐의 물리생화학적 특성

정경용

연세대학교 의과대학 내과학교실, 알레르기 연구소

Physical and biochemical characteristics of allergens

Kyoung Yong Jeong

Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

What makes a certain molecule to elicit allergic responses? It has been a long-running question in allergology and immunology. Molecular properties of allergens have been characterized for last 30 years. However, it has become evident that allergen alone cannot induce allergic reactions. The way of introduction to the immune system and adjuvant-like activity of concomitantly administered molecules are thought to be important. Physical properties which facilitate delivery may characterize inhalant allergens. Buoyant and sticky antigens with small molecular weight (10–50 kDa) may be carried by particles and remain airborne. Most allergens could be grouped into allergen families according to biochemical properties. Protease, lipid-binding/transfer protein, actin-binding protein, Ca-binding protein, α -amylase/trypsin inhibitor, and pectate lyase account for a significant number of allergens. Biochemical properties which enhance the activation of Th2-immune responses could be another characteristic of allergens. The protease activity of allergens can help break the skin barrier or mucus membrane and its penetration into the body. The capacity of allergen to carry immunologically active substances could increase the allergenicity. Lipid-binding ability is believed to play a role in this aspect. Danger signals, such as endotoxin, β -glucan, and chitin derived from the pathogens, commensals and from the environment can enhance the immune response to allergens. The known characteristics of food allergens are resistance to heat, acid, and digestive enzymes. However, food processing makes it more complex. Understanding the intrinsic properties of allergens may shed light on the mechanisms on the pathogenesis of allergic disorders and improve the diagnostic and therapeutic approaches. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:157-166)


Keywords: Allergens, Allergy, House dust mite, Particulate matter, Pollen

서론

일반적으로 알레르기 반응을 유발하는 생물의 학명(scientific name)이나 통속명(common name)을 알레르겐(allergen)이라고 지칭하는 경우가 많다. 그러나 세계보건기구 산하의 국제면역학회연합(International Union of Immunological Society)의 알레르겐 명명위원회(allergen nomenclature subcommittee)에서는 최소 알레르기 환자의 5% 이상이며 동시에 5명 이상에서 IgE 항체 양성반응을 보이는 특정 분자(molecule)를 알레르겐으로 정의한다.¹ 그렇지만, 특정 분자 단독으로만 우리 몸에 들어와서 알레르기 질환을 유발하지는 않는다. 항원이 면역반응을 유발하여 IgE 항체를 생산하기 위해서는 비자기(nonsel)로 인식되어야 하며 항원제시(antigen

presentation)가 효과적으로 이루어지기 위하여 선천면역계와 다양한 방식으로 작용하여 획득면역반응을 효과적으로 유도하여야 한다.² 가장 중요한 알레르기의 원인으로 알려져 있는 집먼지진드기에서도 30여 종류의 알레르겐이 알려져 있지만(www.allergen.org), 대부분의 집먼지진드기 알레르기 환자는 소수의 알레르겐에 대한 IgE 항체를 생산한다.³ 집먼지진드기에는 알레르겐 이외에도 면역증강제(adjuvant) 역할을 할 수 있는 다양한 물질이 포함되어 있다.⁴

분자생물학적 방법으로 다양한 알레르겐의 특성이 규명되며 구조와 기능 그리고 생화학적 특성에 따라 알레르겐의 종류를 구분할 수 있게 되었다. 중요한 알레르겐들은 면역증강제 기능을 갖거나 면역증강제와 결합하여 면역반응을 보다 효과적으로 유발할 수 있는 특징들이 있다. 또한 호흡기 바이러스 등의 다양한 감염과

Correspondence to: Kyoung Yong Jeong  <http://orcid.org/0000-0001-9887-1426>
Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-0808, Fax: +82-2-362-8647, E-mail: jeongky@yuhs.ac
Received: January 28, 2016 Revised: February 26, 2016 Accepted: March 22, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

상재균도 면역반응에 관여할 수 있다.

최근 20여 년간 알레르기 질환이 증가하는 이유를 유전적 변화나 알레르겐의 특성의 변화를 통해 이해하기는 어렵다. 알레르기 질환에 대한 관심의 증가와 함께 환경 변화, 항생제 사용의 증가에 의한 면역증강제 역할을 할 수 있는 물질을 생산하는 인체 내외의 미생물군집(microbiome)의 변화와 미생물군집에 영향을 주는 다양한 화학물질과 환경오염물질의 영향으로 이해할 수 있을 것이다.

우리나라의 생물군집은 알레르겐에 대한 연구가 많이 진행되어 있는 유럽이나 미국과는 차이가 있다. 특히, 꽃가루 알레르기를 유발하는 자작나무, 참나무, 쑥과 같은 식물이나 벌독 알레르기를 유발하는 벌의 종이나 아종 혹은 품종이 다름에도 불구하고 우리나라 고유한 종과 품종의 알레르겐에 대한 연구가 미흡하여 교차항원성이 있는 유사항원을 수입하여 진단과 치료에 이용하고 있는 실정이다.

현재는 알레르겐 추출물이 진단과 치료에 이용되고 있지만, 최근에는 정제된 알레르겐을 이용한 분자진단과 치료 방법이 개발되고 있다.⁵ 분자진단은 위양성 가능성을 낮추고 증상의 예후를 예측하거나 면역 치료에 적합한 환자를 선별하는 데 유용한 것으로 알려지고 있다. 특히 음식물 알레르기 환자의 경우 유발시험에 대한 대안으로 제시되고 있다. 본 논문에서는 알레르겐의 분자적 특성을 이해하여 연구와 임상 진료에 도움을 주고자 하였다.

알레르겐의 물리적 특성

1. 알레르겐의 감작 경로와 물리적 특성

알레르겐이 면역반응을 유발하기 위해서는 사람의 몸으로 들어 가야 한다. 알레르겐의 침투경로 면역반응 조절에 중요한 요소이다. 니켈은 금속 알레르기의 중요한 원인으로 알려져 있지만, 어렸을 때 니켈 치열교정기를 사용한 경우에는 니켈에 의한 접촉성 피부염이 나타날 가능성이 적다.⁶ 최근에 땅콩의 주된 감작경로가 음식물이 아닌 땅콩 잼 등에 의해 피부감작이 더 중요한 것으로 생각되고 있다.⁷ 설하 면역 치료제는 경구로 들어온 항원에 대하여 면역관용이 일어나는 것을 이용한 치료 방법으로 이해할 수 있다.

호흡기 알레르기를 유발하는 항원은 공기 중에 부유(buoyant)할 수 있어야 한다. 피부 질환을 유발하는 항원은 점착(sticky)할 수 있는 특성이 필요하다. 음식물 항원은 위산과 소화효소에 대한 저항성이 있어야 하며 벌침이나 주사 등으로 주입되는 항원은 또 다른 특성이 요구된다.⁸ 알레르겐의 공통적인 특성은 친수성이다. 특히 호흡기 알레르겐은 체액에 녹아야 항원으로 작용하는데, 실제로 꽃가루와 집먼지진드기 알레르겐은 2분 안에 90% 이상이 수용액에 녹는다.^{9,10}

풍매화(anemophilous flower, wind-pollinated flower)의 꽃가루는 수분(pollination)을 위하여 바람에 쉽게 날릴 수 있는 가벼운

꽃가루를 많이 생산한다. 진드기나 곤충의 배설물은 실내에서 쉽게 건조되고 분해(decomposition) 되어 먼지와 함께 흡입될 수 있지만 꽃가루와는 다른 공기역학적(aerodynamic) 성질을 갖는다. 집먼지진드기 알레르겐(Der p 1)은 일시적으로 공기 중에 섞이지만 10분 안에 다시 가라 앉는다.¹¹ 집먼지진드기 배설물이나 꽃가루와는 달리 고양이 알레르겐(Fel d 1)은 오랫동안 공기 중에 있고 쉽게 가라 앉지 않는다.¹² 고양이 알레르겐의 또 다른 중요한 특성은 점착성이 있어 옷 등에 달라붙어 옮겨질 수 있어서 고양이를 키우지 않는 집이나 학교 등에서도 고양이 알레르겐이 검출되는 것이다.¹³

약물이나 벌독 알레르겐은 직접적으로 체내로 주입되므로 호흡기로 감작되는 알레르겐과 같이 부유성이나 점착성의 성질과 상관이 없다. 약물 알레르겐의 경우는 대부분 합텐(hapten)으로 알부민이나 다른 대사산물이 운반단백질(carrier)로 작용한다.¹⁴

음식물 알레르겐의 경우도 경구로 섭취하므로 또 다른 특성이 중요하다. 수용성이 높지 않아도 알레르기를 유발할 수 있고 위산과 소화효소에 의해 쉽게 부서지지 않는 성질이 중요하다.¹⁵ 그렇지만 조리 과정에서 지질이나 탄수화물과 반응하는 등의 다양한 단백질 변형이 일어나므로 이런 변화된 특성에 대해서도 관심을 기울일 필요가 있다.^{16,17}

알레르겐의 크기와 감작 경로를 정리하면 Table 1과 같다.¹⁸⁻²¹ 크기가 10 µm 이하일 때 하기도(lower airway)로 침입될 수 있다고 생각할 때, 20 µm 이상인 화분립(pollen grain)에 포함된 꽃가루 알레르겐은 상대적으로 천식을 유발할 가능성이 낮고 포자나 배설물에 의해 감작되는 균류나 집먼지진드기가 천식을 유발할 가능성이 높다.

피부로 감작되는 알레르겐은 아토피 피부염이나 습진 등의 증상과 연관이 있으며, 특히 옴(scabies)은 피하로 침투하므로 피부 증상을 더욱 잘 유발하는 것으로 생각할 수 있다. 단백질분해효소는 피부를 통한 항원침투에 중요한 역할을 할 수 있다. 음식물 알레르겐은 안정성이 낮아 항원성이 낮은 경우는 구강알레르기증후군을 유발하고, 안정성이 높아 항원성이 강한 항원은 두드러기나 ана필락시스 등의 전신적인 증상을 일으킬 가능성이 있다. 주사제나

Table 1. Size of allergens and allergenic particles

Allergenic particle	Size	Sensitization route
Pollen grains		Respiration
Tree pollen	20–60 µm in diameter	
Grass pollen	20–25 µm in diameter	
Fungal spores	3–30 µm in diameter	Respiration
Mite feces	1–10 µm in diameter	Respiration
Animal dander	Larger than 5 µm in diameter	Respiration
Ingested allergens	10–70 kDa	Ingestion
Drugs	<1 kDa (hapten)	Injection (parenteral)
Hymenoptera venoms	8–200 kDa	Injection (percutaneous)

별독 등은 비경구적인 방법으로 노출되지만 혈관을 따라 이동하므로 전신적인 반응을 유발할 수 있다. 모기, 빈대, 벼룩, 이 등의 흡혈 곤충은 항원의 양(dose)이 적거나 항원성이 낮아 국소적인 반응인 경우가 대부분인 것으로 생각한다.

2. 입자(particulate matter)와 호흡기 알레르겐

호흡기 알레르겐은 단독으로 흡입되지 않는다. 주로 입자의 형태로 다른 먼지 등의 성분과 결합되어서 흡입된다. 입자의 다양한 크기별로 검출된 알레르겐을 정리하면 Table 2와 같다.¹⁸⁻²¹ 자작나무 알레르겐 Bet v 1은 7.5 µm 이하의 작은 입자에도 포함되어 있다. 꽃가루는 기후에 영향을 받아 하루 1 mm 이상의 비가 내릴 때는 알레르겐 농도가 감소하지만 그 이하의 적은 양의 비가 올 때는 오히려 증가한다.¹⁸ 꽃가루 속의 알레르겐이 빗물에 녹아서 다른 입자에 결합하는 것으로 생각한다. 고양이와 개의 알레르겐(Fel d 1과 Can f 1)은 9 µm 이상의 입자에서 많이 검출되지만 4.7 µm 이하의 작은 입자에서도 함께 검출된다. 작은 입자에 부착되어 오랜 시간 동안 공기 중에 머물러 있을 수 있는 성질과 연관이 있다.^{19,20} 집먼지진드기 알레르겐 Der p 2도 대부분은 4.7 µm 이상의 입자에서 검출되지만 1.1-4.7 µm의 입자에서 20.6%가 검출되어 집먼지진드기 알레르겐도 호흡기 안으로 잘 흡입될 수 있음을 암시한다.²¹

Table 2. Allergens on airborne particles

Allergens	Particle size	Proportion
Bet v 1	Larger than 7.5 µm	0.07-0.28 ng/m ³
	Smaller than 7.5 µm	0.12-1.2 ng/m ³ (20-200 pollen)
Can f 1	Larger than 9 µm	40%-49%
	Smaller than 4.7 µm	20%
Fel d 1	Larger than 9 µm	49%
	Smaller than 4.7 µm	23%
Der p 2	Larger than 4.7 µm	79.4%
	1.1-4.7 µm	20.6%

Table 3. Biochemical functions of protein allergens

Protein family	Biochemical name	Physiological role	Typical allergen	Molecular mass (kDa)
Protease	Cysteine protease	Digestive enzyme	Der p 1	24
Lipid binding protein	Pathogenesis-related protein 10	Unknown	Bet v 1	17
	Niemann-pick disease type C2 protein	Unknown	Der p 2	15
	Uteroglobulin	Unknown	Fel d 1	14
	Nonspecific lipid transfer protein	Unknown	Pru p 3	10
	2S albumin	Storage protein	Sin a 1	14
Actin binding protein	Tropomyosin	Muscle contraction	Pen a 1	36
	Profilin	Regulation of cytoskeleton	Phl p 12	14
Ca-binding protein	Polcalcin	Unknown	Che a 3	10
	Parvalbumin	Unknown	Gad c 1	12
α-Amylase/trypsin inhibitors	Digestive enzyme inhibitors	Resistance to pest	Ory s 1	35
Pectate lyase	Maceration and soft rotting of plant tissue		Amb a 1	38

호흡기로 들어오는 꽃가루와 집먼지진드기의 알레르겐의 양은 대략 하루 10 ng (1년 1 µg)으로 계산된다. 일반적으로 소량으로 조금씩 감작될 때 Th2 반응이 나타날 가능성이 높다.¹⁰ 그러나 고양이 알레르겐은 집에 고양이가 있는 경우에 하루 1 µg으로 집먼지진드기나 꽃가루 알레르겐의 약 100배가 흡입된다.²² 또한 고양이가 있는 가옥에는 내독소(endotoxin)의 농도가 높다. 높은 농도의 알레르겐 감작은 고양이에 감작되고도 알레르기 증상이 나타나지 않는 원인으로 생각할 수 있다.

알레르겐의 생화학적 특성

알레르겐의 아미노산 서열을 분석하면 알레르겐이 아닌 단백질을 포함하는 전체 단백질 집단(protein family)의 2% 미만인 것으로 알려져 있다. 단백질 구조를 기준(structural classification of proteins)으로 하면 전체 단백질의 약 5%에 속하는 단백질만 알레르겐으로 작용한다(www.meduniwien.ac.at/allfam).²³ 단백질가수분해효소(protease), 지질결합/운반 단백질(lipid binding/transfer proteins), 액틴결합단백질(actin-binding proteins), 칼슘결합단백질(calcium binding proteins), α-아밀라아제/트립신 억제제(α-amylase/trypsin inhibitors)와 펙탄분해효소(pectate lyase) 등으로 대부분의 주요 알레르겐을 구분할 수 있다(Table 3).²⁴ 그렇지만 벌독 알레르겐들은 여섯 종류의 알레르겐에 포함되지 않는다. 호흡기 알레르겐에 비해 한 번에 다량으로 주입되며 항원성이 높아서 전신적인 반응을 유발하는 경우가 많다. 음식물 알레르겐의 경우 지질이나 당의 결합으로 장의 창자상피층장(intestinal epithelial barrier)을 보다 쉽게 투과해서 장관림프조직(gut-associated lymphoid tissue)에 도달할 수 있거나 단백질 분해 효소에 의한 분해를 저해할 수 있다. 특히 조미료를 넣고 열을 가하여 조리하는 경우 지질이나 당과 단백질이 반응하여 다양한 구조적 변화가 일어난다. 갈변현상(Maillard reaction)은 음식물 알레르겐의 분석에 어려

움을 주는데 우리나라에서 중요한 번데기의 경우도 가열하면 갈변화와 유사한 반응이 일어나 항원성이 증가하는 것으로 생각한다.²⁵

1. 단백질가수분해효소(protease)

집먼지진드기 알레르겐 Der p 1이 B 세포의 CD23과 T 세포의 CD25를 절단하여 IgE 항체생산 유발에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지며,²⁶ 알레르겐의 효소활성이 중요하다고 생각하기 시작하였다. 이후로 알레르겐 효소가설(enzyme hypothesis)에 따라 많은 연구가 진행되어왔다. 특히, 단백질분해효소 활성이 있는 알레르겐이 피부장벽을 붕괴시켜 투과성(permeability)을 증가시키고,²⁷ 단백질분해효소 활성수용체(protease-activated receptor) 등을 활성화하여 염증 반응을 야기할 수 있다.²⁸ Der p 1과 유사한 시스테인(cysteine) 단백질가수분해효소 활성이 있는 파파인(papain)은 호염구를 직접적으로 활성화하여 Th2 사이토카인(cytokine) 생산을 유도해 알레르기 질환 유발에 중요한 것으로 밝혀졌다.²⁹ 그 외에도 다양한 효소활성에 의한 알레르기 유발기전이 제시되었다.³⁰ 그렇지만, 효소활성이 없는 알레르겐 종류가 효소활성이 있는 알레르겐보다 많으며, 효소활성이 있는 단백질이 모두 알레르겐으로 작용하지는 않는다. 집먼지진드기는 Der p 1 (혹은 Der f 1) 이외에도 다양한 단백질가수분해효소를 가지고 있지만 IgE 반응성이 약하거나 없다.³ 특히, 바퀴는 단백질분해효소의 활성이 무척 높지만 이런 효소들의 항원성은 낮다.³¹ 또한, 실제로 먼지 속에 있는 Der p 1과 Der f 1은 효소활성이 거의 없으나, 최근 연구에서는 항원 제시 세포(antigen presenting cell)에 의해서 활성화되며 MHC class II 분자의 불변사슬(invariant chain)을 분해(degradation)시켜 peptide loading을 할 수 있도록 하며, Toll-like receptor 9를 분해(cleavage)시켜 MyD88 신호전달을 증가시키고 인플라마솜(inflammasome)에서 IL-1 β 와 IL-18 등의 분비를 유도해서 Th2와 Th17 반응을 도와주는 것으로 밝혀졌다.³²

2. 지질결합 단백질(lipid binding proteins)

지질결합단백질은 수목류의 중요한 꽃가루 알레르겐인 Bet v 1과 유사한 알레르겐을 포함하는 병원성관련단백질 10 (pathogenesis-related protein 10, PR-10), 과일 알레르기의 중요한 원인인 비특이적 지질 운반단백질(nonspecific lipid transfer protein), 집먼지진드기 주요 알레르겐 Der p 2와 Der f 2, 동물털의 주요 알레르겐인 Fel d 1, Can f 1 등의 리포칼린(lipocalin), 견과류 등의 주요 알레르겐인 2S 알부민 단백질 등이 있다.

자작나무 꽃가루의 주요 알레르겐인 Bet v 1의 3차 구조는 소수성 리간드(ligand)와 결합할 수 있는 작은 주머니(hydrophobic pocket)를 형성하며, glycosylated flavonol quercetin-3-O-sophoroside가 생체작용물질(natural ligand)이지만 그 밖의 다양한 지질과 결합할 수 있다.³³

집먼지진드기 알레르겐 Der p 2는 MD-2 (myeloid differentiation factor 2)와 상동성이 있으며 내독소인 지질다당류(lipopolysaccharide)와 결합하여 TLR-4의 신호전달 기능을 강화시키는 방법으로 항원성을 증가시킨다.³⁴ 고양이 알레르겐 Fel d 1은 리포테이코산(lipoteichoic acid)과 결합하여 톨유사수용체-2 (Toll-like receptor-2)의 신호전달을 증폭시킬 수 있다.³⁵

복숭아 알레르기의 중요한 원인인 Pru p 3는 비특이적 지질 운반 단백질(nonspecific lipid transfer protein)로 과일, 채소, 견과류, 꽃가루, 라텍스 등에 알레르기를 유발하는 중요한 원인으로 알려져 있다. 구강알레르기증후군을 유발하는 프로필린이나 병원성관련 단백질-10과는 달리 비특이적 지질 운반 단백질은 구조적으로 안정하여 전신적인 알레르기 증상을 유발하는 경우가 많아 중요한 음식물 알레르겐으로 생각한다.³⁶

2S 알부민(albumin) 종류인 서양겨자(yellow mustard) 알레르겐 Sin a 1은 산성지질소포(acid phospholipid vesicle)와 강하게 작용하여 세포막의 지질이층층(lipid bilayer)에 균열구조(leaky structure)를 형성한다.³⁷ 또 다른 2S 알부민인 브라질호두(Brazil nut)의 알레르겐 Ber e 1은 단독으로는 항원성이 없지만 브라질호두에 포함되어 있는 인지질성분과 함께 혼합하여 처리하였을 때 T 세포를 활성화시켜 IL-4의 분비를 유도한다.³⁸ 이외의 많은 알레르겐들이 특정 리간드(ligand)와 결합 가능성들이 시사되고 있다.

3. 액틴결합단백질(actin binding proteins)

액틴결합단백질은 트로포미오신과 프로필린이 대표적이며 각각 무척추동물과 식물의 범알레르겐(pan-allergen)으로 교차항원성의 중요한 원인 물질이다.

1) 트로포미오신(tropomyosin)

트로포미오신은 새우, 가재, 게, 굴, 오징어 등의 무척추동물(invertebrate)의 주요 알레르겐으로 알려져 있다.³⁹ 트로포미오신은 아미노산 서열이 잘 보존되어 있어 교차반응성이 강하게 일어날 수 있다. 새우가 가장 흔한 알레르기의 원인이지만 집먼지진드기, 바퀴, 달팽이 등과 회충 등의 기생충의 트로포미오신도 알레르기를 유발할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 갑각류(shellfish)의 트로포미오신은 열에 안정하고 친수성이 높아서 요리의 국물에 많이 녹아 있는 것으로 알려져 있지만,⁴⁰ 바퀴나 누에 번데기(silkworm pupa) 등은 지질성분이 많아서 가열하면 응집(agggregation)되는 경향이 있다(unpublished data). 따라서 갑각류의 트로포미오신은 음식물 알레르기의 중요한 원인이지만 호흡기 알레르기를 유발하는 경우는 예외적인 경우로 생각한다. 특히 곤충의 경우는 동족독식이 흔하기 때문에 근육단백질보다는 배설물이 호흡기 알레르기 유발에 중요하며,^{41,42} 곤충을 식용으로 이용하는 경우에 트로포미오신이 알레르겐으로 작용할 수 있다.⁴³ 그렇지만 갈따구(nonbiting

midge, chironomid)나 하루살이(Mayfly) 등의 경우에는 대량으로 발생하며 성충시기에는 섭식활동을 하지 않고 사체(dead debris)가 알레르기의 원인이 될 수 있다. 깔따구의 유충(bloodworm) 시기에 갖고 있는 헤모글로빈이 알레르기를 유발하지만 성충은 트로포미 오신이 알레르기를 유발할 수 있다.⁴⁴

2) 프로필린(profilin)

프로필린은 바이러스, 원생동물(protozoa), 균류(fungi), 식물과 동물 등의 세포에 존재하며 액틴중합반응을 조절한다.⁴⁵ 포스파티딜노시톨 4,5-비스포스페이트(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate)와 결합하여 세포의 신호전달에도 관여할 수 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁶ 프로필린은 처음 꽃가루 알레르겐으로 알려졌지만 꽃가루 알레르기 환자의 프로필린에 대한 IgE 반응성은 약 5%~30%로 낮은 편이다. 음식물 알레르기 환자에서는 당근(carrot), 셀러리(celery), 파인애플(pineapple) 등에서는 IgE 반응이 낮지만, 멜론(melon), 오렌지(orange), 콩(soybean)에서는 IgE 반응이 69%~87%로 강한 것으로 보고되었으며, 라텍스 알레르기 환자도 12%~42% 환자가 프로필린에 알레르기 반응을 보인다.⁴⁷ 프로필린에 의한 음식물 알레르기 환자의 일차 감작(primary sensitization)은 주로 꽃가루인 것으로 알려졌으며,⁴⁸ 특히 나무 꽃가루(Bet v 2)보다 잔디 꽃가루에 프로필린(Phl p 12) 함량이 높아서 잔디가 프로필린 감작의 중요한 원인으로 생각한다.⁴⁹ 꽃가루의 프로필린에 감작된 환자들이 사과(apple), 배(pear), 셀러리(celery), 당근(carrot), 감자(potato) 등에 알레르기 증상을 나타낼 수 있는데, 특히 장미과(Rosaceae family)에 속하는 과일과 미나리과(Apiaceae family)의 채소가 작나무, 쑥, 큰조아재비 잔디(timothy grass)와의 교차항원성이 있어 구강알레르기증후군을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.⁵⁰ 하지만 한국의 가을철 꽃가루 알레르기의 중요한 원인인 환삼덩굴의 프로필린의 IgE 반응이 높지 않은 것으로 보아 한국의 꽃가루 알레르기 환자는 프로필린에 대한 IgE 반응이 높지 않으며, 이는 잔디알레르기 환자가 적은 것과 연관이 있을 것으로 생각한다.⁵¹ 사람을 포함하는 동물도 프로필린을 갖고 있지만 구조적인 차이와 호흡기로 노출되는 꽃가루와 달리 주로 섭취되어 구강과 장(gut)으로 노출되는 차이점이 있어 알레르기 반응을 유발하지 않는 것으로 생각한다. 다양한 꽃가루와 과일이나 채소, 혹은 라텍스(latex)에 IgE 양성반응을 나타내는 경우 프로필린에 감작되어 있는 경우가 많지만 실제로 알레르기 증상을 나타내는 경우는 많지 않다. 병원성관련단백질 10 (PR-10, Bet v 1 homologues)이 구강알레르기 증후군의 중요한 원인이 되는 사과와 개암나무 열매(hazelnut)를 제외한 감귤류(citrus fruits), 멜론, 수박, 바나나와 토마토에 알레르기가 있는 경우는 프로필린이 원인인 경우가 많다. 사프란(Saffron)을 이용하여 조미료나 염료 생산에 종사하는 사람이나 열대과일의 일종인 여지(lychee)의 경우는 상대적인 프로필린 함량이 높아 직업성 천

식이나 아나필락시스 등의 심각한 증상을 유발할 수도 있다.^{52,53}

4. 칼슘결합 단백질(Ca-binding protein)

꽃가루의 칼슘결합 단백질(pollen calcium binding proteins, polcalcins)과 생선의 파알부민(paralbumin) 그리고 사람의 자가항원(autoantigen) 등의 주요 알레르겐이 칼슘결합 단백질로 알려져 있다.⁵⁴

1) 폴칼신(polcalcins)

꽃가루 칼슘결합 단백질은 3차 구조가 유사하여 교차항원성이 강하다.⁵⁵ 칼슘과 결합 했을 때 안정적인 이중체(dimer)를 형성하여 IgE binding epitope도 두 배가 되는 효과가 있어서 항원성이 증가하는 것으로 생각한다.⁵⁶ 바퀴와 진드기에서도 칼슘 결합 단백질의 일종인 트로포닌 C (troponin C) (Bla g 6, Tyr p 34)가 알려져 있다.^{57,58} 꽃가루 칼슘결합 단백질 폴칼신(polcalcins)은 칼슘이 결합하면 단백질의 3차 구조가 변화를 일으키며 칼슘이 결합한 holo-form이 보다 열처리에 저항성을 나타내며 IgE 항체와 강하게 반응한다.^{59,60}

2) 파알부민(paralbumins)

생선 알레르기의 주요 원인 단백질인 대구(cod)의 Gad c 1과 연어(salmon)의 Sal s 1 등은 칼슘결합단백질의 일종인 파알부민(paralbumin)이다. 파알부민은 열, 화학적 변성이나 소화효소에 대하여 강한 저항성이 있는 것으로 알려져 있다.⁶¹ 파알부민도 다른 종류의 어류 간에 강한 교차반응을 일으킬 수 있으며 특히, 명태(Alaska pollack)의 The c 1, 대구(cod)의 Gad c 1, 잉어(carp)의 Cyp c 1이 중요한 교차반응의 원인으로 알려져 있다.⁶²

3) Hom s 4

사람의 피부에서 발현되는 단백질로 아토피피부염 환자에서 Hom s 4 특이 IgE (autoantibody)가 관찰되는 경우가 있다.⁶³

5. α-아밀라아제/트립신 억제제(α-amylase/trypsin inhibitors)

아밀라아제(amylase)와 트립신 억제제(trypsin inhibitor)는 곡물에 의한 천식의 주요 원인 알레르겐이다.⁶⁴ 아밀라아제와 트립신 억제제는 프로라민(prolamin)의 한 종류로 알부민, 비특이적 지질운반 단백질(nonspecific lipid transfer protein)도 같은 프로라민 초집단(prolamin superfamily)에 속한다.⁶⁵ 프로라민은 수용성이 낮아서 알코올이나 염분의 농도가 높아야 녹는다. 식물을 가해하는 해충(pest)에 대한 저항성을 갖기 위하여 생산되는 것으로 생각한다.⁶⁶ 수용성이 낮지만 주로 곡물가루를 통하여 호흡기로 감작되어 직업병의 원인이 된다.⁶⁷ 단백질분해에 저항성이 있어 안정성(stability)이 증가하여 항원성을 유지할 수 있을 것으로 생각한다.

1) 펙트산 분해효소(pectate lyase)

돼지풀(ragweed)의 주요 알레르겐인 Amb a 1은 펙트산 분해효소(pectate lyase)로 다당류(polysaccharide)를 분해한다.⁶⁸ Amb a 1은 추출과정에서 26 kDa의 α -사슬(chain)과 12 kDa의 β -사슬로 분해되는데 β -사슬의 IgE 반응성이 강하다.⁶⁹ Amb a 1은 재조합 단백질 발현이 쉽지 않아 구체적인 생화학적 연구와 분자생물학적 연구가 미흡하다.⁷⁰ 국화과(Asteraceae)와 측백나무과(Cupressaceae)의 펙트산 분해효소는 교차항원성이 강하지만 다른 목(order)에 속하는 식물의 꽃가루의 펙트산 분해효소와의 교차반응은 약한 것으로 확인되었다.⁷¹

탄수화물과 알레르겐

탄수화물에 대한 IgE 항체는 생산되지만 알레르기 증상은 유발하지 않는 것으로 알려져 왔으나 최근에 탄수화물에 의한 알레르기가 알려지고 있다. IgE 항체 생산을 유도하는 탄수화물은 교차반응성 탄수화물 결정자, 알파갈, 그리고 갈락토-올리고당 세 종류가 있다.

1. 교차 반응성 탄수화물 결정자(cross-reactive carbohydrate determinant)

벌독 알레르겐인 Api m 1 (phospholipase A₂)의 N-글리칸(N-glycan, Asn-linked glycan) 부위에 대한 IgE 항체가 생산되어 다양한 채소와 꽃가루에 교차반응을 유발하는 경우도 있다.⁷² 기생충에 감염되었을 때, 글리칸에 대한 IgE 항체가 많이 생성되지만 알레르기 반응은 유발하지 않는다. 알레르기 증상이 없는 사람의 25%와 20% 이상의 알레르기 환자에서 글리칸에 대한 IgE가 검출되지만 대부분의 경우 알레르기 증상과는 상관이 없다.⁷³ 특히, 꽃가루 알레르기 환자의 약 30%–55%에서 글리칸에 대한 IgE 항체가 검출된다.⁷⁴ 이러한 항원을 교차 반응성 탄수화물 결정자(cross-reactive carbohydrate determinant)라고 한다. 글리칸에 의한 위양성(false-positive) 여부를 판별하기 위해 브로멜라인(bromelain)이 이용되고 있지만, 브로멜라인이 모든 글리칸 구조를 포함하지는 않아서 미흡한 점이 있으므로 진단에 주의해야 한다.⁷⁵ 특히, 혈청검사에서 양성반응을 보이지만 피부검사에는 음성으로 나오는 경우가 많다.⁷⁶ 교차항원성 탄수화물 결정자는 IgE 결합 친화성(binding affinity)이 낮고 1가(monovalent)항원이어서 IgE 수용체의 가교(cross-linking)가 이루어지기 어렵다. 또한 IgG항체에 의한 저지현상(blocking) 때문에 임상증상이 나타나지 않는 것으로 생각된다.⁷⁷ 드문 경우지만, 유채꽃(oil-seed rape, *Brassica napus*) 등에서 교차반응성 탄수화물 결정자가 피부반응의 원인 알레르겐으로 작용하는 것으로 추측되는 경우도 보고된 바 있다.⁷⁸

2. 알파갈(α -gal)

2008년 항암 치료에 이용되는 cetuximab에 과민반응을 보이는 환자에서 알파갈(galactose- α -1,3-galactose, α -gal)이 중요하다고 처음으로 보고되었다.⁷⁹ 이후로 소, 돼지, 양고기 등의 다양한 육류에 대한 알레르기의 원인이 알파갈로 알려졌다.⁸⁰ 이후에 참진드기(tick)에 의한 흡혈이 알파갈 감각의 중요한 원인으로 생각되고 있다.⁸¹

3. 갈락토-올리고당(Galacto-oligosaccharide)

일본의 굴 양식장 노동자들이 멧게(sea squirt, *Styela plicata*)의 체액 성분인 올리고당 성분으로된 H-항원에 감각되어 천식 등의 호흡기 알레르기 증상을 나타내는 것이 알려진 바 있다.⁸² 이후에 굴 껍데기에 감각된 사람이 젖산음료(lactic acid beverage)를 마신 후 알레르기 증상을 나타내는 것이 보고되었다.⁸³ 최근 베트남, 싱가포르와 일본 등에서 갈락토-올리고당이 첨가된 우유를 마시고 알레르기 증상이 나타나는 것이 보고되고 있다.^{84,85} 갈락토-올리고당은 합텐(hapten)과 유사하게 정제된 상태에서는 항원성이 없지만 운반단백질(carrier protein)과 결합했을 때 항원성을 나타낸다.⁸⁶ 갈락토-올리고당에 의한 알레르기는 아시아에서만 보고되고 있으며 보다 정확한 병인규명이 요구된다.

4. 기타 탄수화물에 의한 IgE 반응

구조는 밝혀지지 않았지만 제비집(bird's nest) 알레르기와 쌀 알레르기도 탄수화물이 관여하는 것으로 생각한다.^{87,88} 쑥 알레르겐 Art v 1과 감자 렉틴(lectin)의 경우 O-글리칸이 IgE 반응에 영향을 주지만 교차항원성은 없는 것으로 알려져 있다.⁸⁹

알레르겐의 항원성을 높이는 보조적 요소

여러 가지 면역증강제(adjuvant)로 작용할 수 있는 물질과 결합하여 면역계로 들어오는 알레르겐이 보다 효과적으로 알레르기 반응을 유발할 수 있다.⁹⁰ 특히 화분립 표면에는 알레르기 반응에 영향을 줄 수 있는 다양한 지질이 존재한다.⁹¹ 특히, 화분립(pollen grain)에는 꽃가루연관지질매개체(pollen-associated lipid mediators)가 포함되어 Th2 면역반응을 유도한다.⁹² 꽃가루 연관 지질매개체는 류코트리엔 B₄ (leukotriene B₄)와 유사한 구조로 호염구와 호산구의 주화성(chemotaxis)을 유도하는 옥소리핀(oxolipines)과 프로스타글란딘(prostaglandins)과 유사하며 CXCL10과 CCL5 등의 케모카인(chemokine)을 억제하여 Th1 반응을 억제하는 파이토프로스테인(phytoprostanes) 등으로 나눌 수 있다. 시프러스(Cypress)의 꽃가루 표면에 있는 것으로 알려진 지질(phosphatidylcholine과 phosphatidylethanolamine)이 알레르기 환자의 $\alpha\beta$ T 세포의 증식과 IFN- γ 와 IL-4 등의 생산을 유도하여 알레르기 반응에

영향을 주는 것으로 알려졌다.⁹³

집먼지진드기는 항원 이외에 Th2 반응을 유도할 수 있는 다양한 병원체연관분자양식(pathogen-associated molecular pattern)을 갖고 있다. 집먼지진드기도 다세포생물로 다양한 세균, 바이러스, 기생충 혹은 균류에 감염되어 있거나 상재균을 가지고 있어 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 그중 내독소(endotoxin)에 의한 염증반응이 많이 연구되어 있다.⁹⁴ 이외에도 β -글루칸(β -glucan)이 포함되어 있으며,⁹⁵ β -글루칸은 덱틴-1(Dectin-1) 수용체를 통하여 대식 세포(macrophage)와 수지상 세포(dendritic cell)의 식세포작용(phagocytosis)을 증가시킨다.⁹⁶ 키틴(chitin) 또한 절지동물의 외골격(exoskeleton)을 이루는 중요한 성분으로 염증반응에 영향을 준다.^{97,98}

사람의 감염 상태와 면역력 또한 면역반응을 조절하는 중요한 역할을 한다. 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)의 장독소 B(Staphylococcal enterotoxin B)에 의한 비특이적 T 세포 활성을 설명하는 초항원 가설(superantigen hypothesis)은 감염에 의해 조절되는 면역반응을 설명하는 좋은 예이다.⁹⁹

음식물 알레르기 또한 항원 이외의 성분이 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 우유의 주요 알레르겐인 β -락토글로불린(β -lactoglobulin)(Bos d 5)은 포스파티딜콜린(phosphatidylcholine)과 결합했을 때 소화효소에 의한 분해가 잘 되지 않아서 항원성을 유지할 수 있다.¹⁰⁰ 또한 우유에 포함되어 있는 스핑고지질(sphingolipids)이 우유알레르기 환자의 불변자연살상 T 세포(invariant natural killer T cell, iNKT cell)를 자극하여 IL-4, IL-5, IL-13 등의 생산을 유도할 수 있다.¹⁰¹ 이 밖에도 알레르겐의 글리코실화(glycosylation)는 단백질의 3차 구조에 영향을 주고 소화효소에 의한 단백질을 억제할 수 있어 항원성을 증가시킬 수 있다.

결론

알레르겐의 고유한 특성을 이해하고자 하는 노력이 지속되었으나 대부분 분자량이 10–50 kDa인 단백질이나 당단백질(glycoprotein)이 알레르겐으로 작용하고 IgE와 반응한다는 점 이외의 공통점이 많지 않다. 알레르겐이 단독적으로는 알레르기 질환을 유발하지 못하는 것이 점점 분명해지고 있다. 그렇지만 면역계로 침투하는 데 용이한 몇 가지 특성이 이해되고 있으며, 중요한 항원들은 면역증강제 역할을 할 수 있는 물질들과 함께 침투하여 항원성을 높이는 것으로 이해되고 있다. 알레르겐의 생화학적 특성으로는 단백질 분해효소 활성과 지질과 결합하는 성질이 비교적 많이 연구되었다. 그러나 지역마다 다른 음식문화 등을 반영한 연구는 미흡한 실정이다. 면역증강제의 종류별 역할과 작용 기전을 명확하게 규명하면 알레르기 질환의 예방과 치료에 대한 새로운 방법을 제시할 수 있을 것이다.

또한 교차항원성이나 위양성 반응을 줄이고 부작용 없는 면역치

료를 위하여 재조합 알레르겐을 이용한 분자적 진단법과 치료 방법이 개발되고 있다.¹⁰² 알레르기 질환의 보다 정확한 진단과 효과적인 치료를 위해서는 알레르겐의 특성과 연관된 염증반응에 대한 지속적인 연구가 필수적이다. 해외에서 개발되고 있는 분자적 진단과 치료용 제품의 적절한 활용과 우리나라에 보다 적합한 제품의 개발을 위해서는 개별 알레르겐에 대한 이해가 필요하다. 특히, 우리나라의 고유한 알레르겐에 대한 관심을 갖고 지속적인 연구를 수행해야 할 것이다.

REFERENCES

- King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. Int Arch Allergy Immunol 1994;105:224-33.
- Scheurer S, Toda M, Vieths S. What makes an allergen? Clin Exp Allergy 2015;45:1150-61.
- Jeong KY, Park JW, Hong CS. House dust mite allergy in Korea: the most important inhalant allergen in current and future. Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:313-25.
- Gregory LG, Lloyd CM. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. Trends Immunol 2011;32:402-11.
- Ferreira F, Wolf M, Wallner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy. Yonsei Med J 2014;55:839-52.
- Van Hoogstraten IM, Andersen KE, Von Blomberg BM, Boden D, Bruynzeel DP, Burrows D, et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. Clin Exp Immunol 1991;85:441-5.
- Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:417-23.
- Shah R, Grammer LC. Chapter 1: an overview of allergens. Allergy Asthma Proc 2012;33Suppl 1:S2-5.
- Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TA. Mite faeces are a major source of house dust allergens. Nature 1981;289:592-3.
- Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Allergens and their role in the allergic immune response. Immunol Rev 2011;242:51-68.
- Tovey ER, Chapman MD, Wells CW, Platts-Mills TA. The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. Am Rev Respir Dis 1981;124:630-5.
- Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d I. Am Rev Respir Dis 1990;141:361-7.
- de Blay F, Heymann PW, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-allergen Fel d I. J Allergy Clin Immunol 1991;88:919-26.
- Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. Clin Transl Allergy 2015;5:31.
- Bannon GA. What makes a food protein an allergen? Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:43-6.
- Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bugel S, Nielsen J, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. Food Chem Toxicol 2013;60:10-37.

17. Jimenez-Saiz R, Benede S, Molina E, Lopez-Exposito I. Effect of processing technologies on the allergenicity of food products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55:1902-17.
18. Schäppi GF, Suphioglu C, Taylor PE, Knox RB. Concentrations of the major birch tree allergen Bet v 1 in pollen and respirable fine particles in the atmosphere. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:656-61.
19. Custovic A, Green R, Fletcher A, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:94-8.
20. Custovic A, Simpson A, Pahdi H, Green RM, Chapman MD, Woodcock A. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax* 1998;53:33-8.
21. Custovic A, Woodcock H, Craven M, Hassall R, Hadley E, Simpson A, et al. Dust mite allergens are carried on not only large particles. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:258-60.
22. Platts-Mills JA, Custis NJ, Woodfolk JA, Platts-Mills TA. Airborne endotoxin in homes with domestic animals: implications for cat-specific tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:384-9.
23. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:847-52.e7.
24. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to insect venom allergens: role of molecular diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:26.
25. Jeong KY, Son M, Lee JY, Park KH, Lee JH, Park JW. Allergenic characterization of 27-kDa glycoprotein, a novel heat stable allergen, from the pupa of silkworm, *Bombyx mori*. *J Korean Med Sci* 2016;31:18-24.
26. Shakib F, Schulz O, Sewell H. A mite subversive: cleavage of CD23 and CD25 by Der p 1 enhances allergenicity. *Immunol Today* 1998;19:313-6.
27. Herbert CA, King CM, Ring PC, Holgate ST, Stewart GA, Thompson PJ, et al. Augmentation of permeability in the bronchial epithelium by the house dust mite allergen Der p1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:369-78.
28. Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2010;51:808-22.
29. Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol* 2008;9:310-8.
30. Smith PK, Harper JL. Serine proteases, their inhibitors and allergy. *Allergy* 2006;61:1441-7.
31. Jeong KY, Son M, Lee JH, Hong CS, Park JW. Allergenic characterization of a novel allergen, homologous to chymotrypsin, from german cockroach. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:283-9.
32. Thomas WR. Innate affairs of allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;43:152-63.
33. Seutter von Loetzen C, Hoffmann T, Hartl MJ, Schweimer K, Schwab W, Rosch P, et al. Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand. *Biochem J* 2014;457:379-90.
34. Trompette A, Divanovic S, Visintin A, Blanchard C, Hegde RS, Madan R, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009;457:585-8.
35. Herre J, Grönlund H, Brooks H, Hopkins L, Waggoner L, Murton B, et al. Allergens as immunomodulatory proteins: the cat dander protein Fel d 1 enhances TLR activation by lipid ligands. *J Immunol* 2013;191:1529-35.
36. Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:326-35.
37. Onaderra M, Monsalve RI, Mancheno JM, Villalba M, Martinez del Pozo A, Gavilanes JG, et al. Food mustard allergen interaction with phospholipid vesicles. *Eur J Biochem* 1994;225:609-15.
38. Mirotti L, Florsheim E, Rundqvist L, Larsson G, Spinozzi F, Leite-de-Moraes M, et al. Lipids are required for the development of Brazil nut allergy: the role of mouse and human iNKT cells. *Allergy* 2013;68:74-83.
39. Jeong KY, Hong CS, Yong TS. Allergenic tropomyosins and their cross-reactivities. *Protein Pept Lett* 2006;13:835-45.
40. Usui M, Harada A, Ishimaru T, Sakumichi E, Saratani F, Sato-Minami C, et al. Contribution of structural reversibility to the heat stability of the tropomyosin shrimp allergen. *Biosci Biotechnol Biochem* 2013;77:948-53.
41. Ramos-Elorduy J. Anthro-po-entomophagy: cultures, evolution and sustainability. *Entomol Res* 2009;39:271-88.
42. Richardson ML, Mitchell RE, Reagel PF, Hanks LM. Causes and consequences of cannibalism in noncarnivorous insects. *Annu Rev Entomol* 2010;55:39-53.
43. Jeong KY, Kim CR, Park J, Han IS, Park JW, Yong TS. Identification of novel allergenic components from German cockroach fecal extract by a proteomic approach. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:315-24.
44. Jeong KY, Yum HY, Lee IY, Ree HI, Hong CS, Kim DS, et al. Molecular cloning and characterization of tropomyosin, a major allergen of *Chironomus kiiensis*, a dominant species of nonbiting midges in Korea. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:320-4.
45. Schluter K, Jockusch BM, Rothkegel M. Profilins as regulators of actin dynamics. *Biochim Biophys Acta* 1997;1359:97-109.
46. Goldschmidt-Clermont PJ, Kim JW, Machesky LM, Rhee SG, Pollard TD. Regulation of phospholipase C-gamma 1 by profilin and tyrosine phosphorylation. *Science* 1991;251:1231-3.
47. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:191-204.
48. van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98:97-104.
49. Ghunaim N, Grönlund H, Kronqvist M, Grönneberg R, Söderström L, Ahlstedt S, et al. Antibody profiles and self-reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen-allergic patients from northern Europe. *Allergy* 2005;60:185-91.
50. Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordan G, Ahorn H, Ebner C, Laimer Da Camara Machado M, Pühringer H, et al. Molecular characterization of Dau c 1, the Bet v 1 homologous protein from carrot and its cross-reactivity with Bet v 1 and Api g 1. *Clin Exp Allergy* 1999;29:840-7.
51. Jeong KY, Han IS, Choi SY, Lee JH, Lee JS, Hong CS, et al. Allergenicity of recombinant profilins from Japanese hop, *Humulus japonicus*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23:345-50.
52. Fähr J, Wüthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1018-23.
53. Feo F, Martinez J, Martinez A, Galindo PA, Cruz A, Garcia R, et al. Occupational allergy in saffron workers. *Allergy* 1997;52:633-41.
54. Valenta R, Hayek B, Seiberler S, Bugajska-Schretter A, Niederberger V, Twardosz A, et al. Calcium-binding allergens: from plants to man. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:160-6.
55. Ledesma A, Barderas R, Westritschnig K, Quirarte J, Pascual CY, Valenta R, et al. A comparative analysis of the cross-reactivity in the polyclonal family including Syr v 3, a new member from lilac pollen. *Allergy* 2006;61:477-84.
56. Verdino P, Westritschnig K, Valenta R, Keller W. The cross-reactive calcium-binding pollen allergen, Phl p 7, reveals a novel dimer assembly. *EMBO J* 2002;21:5007-16.
57. Hindley J, Wunschmann S, Satinover SM, Woodfolk JA, Chew FT, Chapman MD, et al. Bla g 6: a troponin C allergen from *Blattella germanica*

- with IgE binding calcium dependence. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1389-95.
58. Jeong KY, Kim CR, Un S, Yi MH, Lee IY, Park JW, et al. Allergenicity of recombinant troponin C from *Tyrophagus putrescentiae*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:207-13.
 59. Hayek B, Vangelista L, Pastore A, Sperr WR, Valent P, Vrtala S, et al. Molecular and immunologic characterization of a highly cross-reactive two EF-hand calcium-binding alder pollen allergen, Aln g 4: structural basis for calcium-modulated IgE recognition. *J Immunol* 1998;161:7031-9.
 60. Niederberger V, Hayek B, Vrtala S, Laffer S, Twardosz A, Vangelista L, et al. Calcium-dependent immunoglobulin E recognition of the apo- and calcium-bound form of a cross-reactive two EF-hand timothy grass pollen allergen, Phl p 7. *FASEB J* 1999;13:843-56.
 61. Elsayed S, Aas K. Characterization of a major allergen (cod). Observations on effect of denaturation on the allergenic activity. *J Allergy* 1971;47:283-91.
 62. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1314-20.
 63. Aichberger KJ, Mittermann I, Reininger R, Seiberler S, Swoboda I, Spitzauer S, et al. Hom s 4, an IgE-reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calcium-binding proteins, can induce Th cell type 1-mediated autoreactivity. *J Immunol* 2005;175:1286-94.
 64. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1712-26.
 65. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:821-30.
 66. Gutierrez C, Garcia-Casado G, Sanchez-Monge R, Gomez L, Castanera P, Salcedo G. Three inhibitor types from wheat endosperm are differentially active against α -amylases of Lepidoptera pests. *Entomol Exp Appl* 1993;66:47-52.
 67. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:348-56.
 68. Marín-Rodríguez MC, Orchard J, Seymour GB. Pectate lyases, cell wall degradation and fruit softening. *J Exp Bot* 2002;53:2115-9.
 69. King TP, Norman PS, Tao N. Chemical modifications of the major allergen of ragweed pollen, antigen E. *Immunochemistry* 1974;11:83-92.
 70. Wopfner N, Jahn-Schmid B, Schmidt G, Christ T, Hubinger G, Briza P, et al. The alpha and beta subchain of Amb a 1, the major ragweed-pollen allergen show divergent reactivity at the IgE and T-cell level. *Mol Immunol* 2009;46:2090-7.
 71. Pichler U, Hauser M, Wolf M, Bernardi ML, Gadermaier G, Weiss R, et al. Pectate lyase pollen allergens: sensitization profiles and cross-reactivity pattern. *PLoS One* 2015;10:e0120038.
 72. Aalberse RC, Koshte V, Clemens JG. Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:356-64.
 73. Altmann F. The role of protein glycosylation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:99-115.
 74. van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC, Akkerdaas J, Koppelman SJ, Jansen HM, et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:327-34.
 75. Ishihara H, Takahashi N, Oguri S, Tejima S. Complete structure of the carbohydrate moiety of stem bromelain. An application of the almond glycopeptidase for structural studies of glycopeptides. *J Biol Chem* 1979;254:10715-9.
 76. Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:286-95.
 77. van Ree R. Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:189-97.
 78. Focke M, Hemmer W, Hayek B, Gotz M, Jarisch R. Identification of allergens in oilseed rape (*Brassica napus*) pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:105-12.
 79. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.
 80. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
 81. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust* 2009;190:510-1.
 82. Ohta M, Shigeta S, Ono K, Takao T, Shimonishi Y, Oka S. Sugar sequences of allergenically active oligosaccharide alcohols isolated from a large-molecular-size sea squirt antigen termed H-antigen. *Arch Biochem Biophys* 1989;275:151-65.
 83. Jyo T, Kuwabara M, Kodomari Y, Tanemori N, Asaoku Y, Katsutani T, et al. Cases of immediate-type allergy in oyster shuckers due galacto-oligosaccharide. *J Hiroshima Med Assoc* 1993;25:19-26.
 84. Vo TH, Le NH, Patel MS, Phan LT, Tran Minh NN. Acute allergic reactions in Vietnamese children after drinking a new milk product. *Foodborne Pathog Dis* 2012;9:156-9.
 85. Chiang WC, Huang CH, Llanora GV, Gerez I, Goh SH, Shek LP, et al. Anaphylaxis to cow's milk formula containing short-chain galacto-oligosaccharide. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1361-7.
 86. Kaneko K, Watanabe Y, Kimura K, Matsumoto K, Mizobuchi T, Onoue M. Development of hypoallergenic galacto-oligosaccharides on the basis of allergen analysis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2014;78:100-8.
 87. Goh DL, Chua KY, Chew FT, Liang RC, Seow TK, Ou KL, et al. Immunohistochemical characterization of edible bird's nest allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1082-7.
 88. Trcka J, Schad SG, Scheurer S, Conti A, Vieths S, Gross G, et al. Rice-induced anaphylaxis: IgE-mediated allergy against a 56-kDa glycoprotein. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:9-17.
 89. Leonard R, Petersen BO, Himly M, Kaar W, Wopfner N, Kolarich D, et al. Two novel types of O-glycans on the mugwort pollen allergen Art v 1 and their role in antibody binding. *J Biol Chem* 2005;280:7932-40.
 90. Bublin M, Eiwegger T, Breiteneder H. Do lipids influence the allergic sensitization process? *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:521-9.
 91. Bashir ME, Lui JH, Palnivalu R, Naclerio RM, Preuss D. Pollen lipidomics: lipid profiling exposes a notable diversity in 22 allergenic pollen and potential biomarkers of the allergic immune response. *PLoS One* 2013;8:e57566.
 92. Gilles S, Behrendt H, Ring J, Traidl-Hoffmann C. The pollen enigma: modulation of the allergic immune response by non-allergenic, pollen-derived compounds. *Curr Pharm Des* 2012;18:2314-9.
 93. Agea E, Russano A, Bistoni O, Mannucci R, Nicoletti I, Corazzi L, et al. Human CD1-restricted T cell recognition of lipids from pollens. *J Exp Med* 2005;202:295-308.
 94. Zielen S, Trischler J, Schubert R. Lipopolysaccharide challenge: immunological effects and safety in humans. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:409-18.
 95. Nathan AT, Peterson EA, Chakir J, Wills-Karp M. Innate immune responses of airway epithelium to house dust mite are mediated through

- beta-glucan-dependent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:612-8.
96. Brown GD, Gordon S. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature* 2001;413:36-7.
97. Wills-Karp M, Karp CL. Chitin checking: novel insights into asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1455-7.
98. Shuhui L, Mok YK, Wong WS. Role of mammalian chitinases in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:369-77.
99. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:181-8.
100. Bossios A, Theodoropoulou M, Mondoulet L, Rigby NM, Papadopoulos NG, Bernard H, et al. Effect of simulated gastro-duodenal digestion on the allergenic reactivity of beta-lactoglobulin. *Clin Transl Allergy* 2011;1:6.
101. Jyonouchi S, Abraham V, Orange JS, Spergel JM, Gober L, Dudek E, et al. Invariant natural killer T cells from children with versus without food allergy exhibit differential responsiveness to milk-derived sphingomyelin. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:102-9.e13.
102. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999;29:896-904.